



بررسی تاثیر عصاره گیاه کاکوتی بر میزان فعالیت آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز (GPX) سرمی در موش های سوری مبتلا به تشنج القا شده

The effect of extract of Ziziphora tenuior L. on serum Glutathione peroxidase activity in induced seizure mice



علوم پزشکی قزوین



منابع



اطلاعات تفصیلی



مجری و همکاران



صفحه نخست سامانه

چاپ صفحه

مجریان: حسین پیری ، علیرضا تارپوردی

کلمات کلیدی: کاکوتی، آنتی اکسیدان، گلوتاتیون پراکسیداز، تشنج



اطلاعات کلی طرح

| | |
|-----------------|---|
| کد طرح | ۱۴۰۰۱۷۶۸ |
| عنوان فارسی طرح | بررسی تاثیر عصاره گیاه کاکوتی بر میزان فعالیت آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز (GPX) سرمی در موش های سوری مبتلا به تشنج القا شده |
| عنوان لاتین طرح | The effect of extract of Ziziphora tenuior L. on serum Glutathione peroxidase activity in induced seizure mice |
| کلمات کلیدی | کاکوتی، آنتی اکسیدان، گلوتاتیون پراکسیداز، تشنج |
| نوع طرح | |
| نوع مطالعه | |

ضرورت انجام تحقیق

صرع شامل گروهی از اختلالات عصبی است که با حملات تشنج و یا به صورت اختلال حسی، شناختی و عاطفی تظاهر می نمایند. نکته اصلی در درمان صرع، لزوم درمان طولانی مدت، مداوم و توأم چند دارو با هم است که زمینه بروز عوارض جانبی متعدد داروها را بیشتر فراهم می کند. بنابراین توجه به طب سنتی و داروهای گیاهی با هدف دستیابی به داروهای کم خطر و با حداقل عوارض جانبی آشکارتر می شود. کاکوتی (*Ziziphora tenuior* L.)، گیاهی از خانواده نعنائیان یا *Lamiaceae* یکی از شناخته شدهترین گیاهان در دنیا می باشد. کاکوتی در دامنه های خشک بین تخته سنگهای نواحی مختلف مدیترانه و برخی نواحی آسیا می روید. کاکوتی به صورت سنتی در درمان تشنج، بیماریهای تنفسی، اسپاسم عضلات صاف و نفخ مفید هستند. امروزه با توجه به اثرات جانبی منفی داروهای سنتتیک رویکرد مثبت نسبت به گیاهان دارویی شکل گرفته است. با توجه به اینکه در طب سنتی برای گیاه کاکوتی خواص آرامبخشی، آنتی اسپاسمودیک و ضد تشنجی ذکر شده است. هدف از این تحقیق بررسی اثرات محافظت آنتی اکسیدانی عصاره برگ گیاه کاکوتی از طریق تاثیر بر فعالیت آنزیم های گلوکاتایون پراکسیداز سلولی می باشد.

هدف کلی

تعیین تاثیر عصاره گیاه کاکوتی بر میزان فعالیت آنزیم گلوکاتایون پراکسیداز (GPX) سرمی در موش های سوری مبتلا به تشنج القا شده

خلاصه روش کار

ابتدا گیاه کاکوتی جمع آوری شده و پس از شناسایی از نظر تاکسونومیکی توسط دستگاههای مختلف اقدام به تهیه عصاره گیاه مذکور می شود. پس از تزریق داخل صفاقی عصاره به گروههای مختلف، حیوانات را ۴۸ ساعت تحت نظر قرار داده و نتیجه مرگ و میر ۴۸ ساعته مشخص و مورد بررسی قرار گرفت (تعیین سمیت حاد (LD₅₀) عصاره). از ایجاد تشنج در موش سوری نر ۰ - اندازه گیری فعالیت آنزیم گلوکاتایون پراکسیداز (GPX) در سرم اندازه گیری مالون دی آلدئید (MDA) در سرم



اطلاعات مجری و همکاران

| نام و نام خانوادگی | سمت در طرح | نوع همکاری | درجه تحصیلی | پست الکترونیک |
|--------------------|-------------------|------------|-------------|----------------------------|
| حسین پیری | استاد راهنمای اول | اجراء طرح | دکتر - PHD | hosseinpury@gmail.com |
| علیرضا تارپوردی | مجری | اجراء طرح | Extern | tariverdialireza@gmail.com |



اطلاعات تفصیلی

| عنوان | متن |
|-----------|---|
| چکیده طرح | <p>صرع شامل گروهی از اختلالات عصبی است که با حملات تشنج و یا به صورت اختلال حسی، شناختی و عاطفی تظاهر می نمایند (۱، ۳). نکته اصلی در درمان صرع، لزوم درمان طولانی مدت، مداوم و توأم چند دارو با هم است که زمینه بروز عوارض جانبی متعدد داروها را بیشتر فراهم می کند (۲، ۴). اینجاست که توجه به طب سنتی و داروهای گیاهی با هدف دستیابی به داروهای کم خطر و با حداقل عوارض جانبی آشکارتر می شود. کاکوتی (<i>Ziziphora tenuior</i> L.)، گیاهی از خانواده نعنائیان یا <i>Lamiaceae</i> یکی از شناخته شدهترین گیاهان در دنیا می باشد. کاکوتی بومی کشورهای منطقه مدیترانه است و گاهی هم به حالت وحشی یافت می شود. این گیاه در دامنه های خشک بین تخته سنگهای نواحی مختلف مدیترانه و برخی نواحی آسیا می روید. فعالیت عصبی</p> |

ناشی از تشنج طولانی مدت ممکن است منتج به تغییرات عصبی و در نهایت منجر به مرگ نوروں گردد. استرس اکسیداتیو و تولید رادیکال های آزاد از مهم ترین مکانیسم هایی هستند که به وسیله آن اختلالات عصبی مانند صرع رخ می دهد. نیتریک اکسید (NO) به عنوان یک انتقال دهنده عصبی در مغز شناخته شده است و نشان داده شده است که به عنوان یک تعدیل کننده صرع دارای نقشی متضاد می باشد که از یک سو به عنوان یک مهر کننده و از سویی دیگر به عنوان یک پروموتور در موارد مختلف و متفاوت عمل می کند. گلوتاتیون پراکسیداز (GPX) به عنوان یکی از آنزیمهای آنتی اکسیدانی درون سلولی و مالون دی آلدئید (MDA) محصول نهایی پراکسیداسیون لیپیدها است و سطح آن می تواند به عنوان شاخصی از پراکسیداسیون لیپیدی در نظر گرفته شود. افزایش میزان MDA به عنوان شاخصی از پراکسیداسیون لیپیدی در موش های PTZ می تواند مبین این موضوع باشد که اسیدهای چرب آزاد و رادیکال های آزاد از متابولیسم فسفولیپیدهای غشایی حاصل می گردند. گلوتاتیون پراکسیداز (GPX) یکی از آنزیم های آنتی اکسیدان داخل سلولی است که در تبدیل پراکسیدها به پراکسید هیدروژن (H_2O_2) و خنثی سازی آن و حفاظت سلول از رادیکالهای سوپراکسید و استرس اکسیداتیو نقش مهمی ایفا می نماید. در طب سنتی ایران، از کاکوتی در درمان تشنج، بیماریهای تنفسی، اسپاسم عضلات صاف و نفخ نشان داده شده است. همچنین تاکنون پتانسیل و فعالیت آنتی اکسیدانی گونه های مختلفی از *Ziziphora* تعیین گردیده است. در این مطالعه از موش سوری نر با محدوده وزنی ۲۵ – ۳۰ گرم که از موسسه رازی حصارک کرج خریداری شده بودند، استفاده می گردد. مدل مطالعاتی در این آزمایش، مدل کیندلینگ شیمیایی است. پنتیلن تترازول PTZ (سیگما) در محلول نرمال سالین ۰.۹ درصد حل آماده می شود و با دوز ۸۰ میلی گرم/کیلوگرم به صورت داخل صفاقی (I.P) به حیوانات تزریق و به تدریج باعث بروز تشنج می شود. اندازه گیری فعالیت آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز (GPX) در سرم به کمک کیت های آزمایشگاهی که از شرکت های معتبر مواد شیمیایی و آزمایشگاهی در داخل کشور تهیه خواهد شد انجام خواهد شد. جهت اندازه گیری میزان غلظت مالون دی آلدئید نیز از روش Satoh و Fernandez استفاده خواهد شد

پیشینه طرح

مرتضی ثمنی و همکاران (۱۳۸۴) اثر لیندان بر آستانه تشنجات کلونیک ناشی از پنتیلن تترازول را در موش سوری مورد بررسی قرار دادند. نتایج زایش و افزایش آستانه تشنجات ناشی از این مطالعه نشان داد که مکانیسم اصلی تشنجات ناشی از لیندان درگیری سیستم مهاری GABA بوده و نیز کانالهای سدیمی نیز ممکن است به طور مستقیم یا غیر مستقیم در تشنج زایی لیندان نقش داشته باشند که این مساله نیاز به بررسی بیشتری دارد. همچنین نتایج حاصل نشان داد که کلونازپام برای درمان سمیت عصبی لیندان از دو داروی دیگر یعنی آیورمکتین و کاربامازپین مناسب تر است (۷). ابوالفضل حسینی و همکاران (۱۳۸۳) اثر ضد تشنجی عصاره های متانولی گیاه گل گاوبان رادرموش سوری بررسی کردند. از پیکروتوکسین بعنوان ماده تشنج زا استفاده کردند سپس میزان تاثیر عصاره در تغییر زمان شروع حملات تشنجی، دوام تشنجات و زمان مرگ ناشی از پیکروتوکسین را بررسی کردند. و متوجه اثر این گیاه در افزایش زمان شروع تشنج و کاهش میزان مرگ و میر شدند. بنابراین به اثر ضد تشنجی گیاه گل گاوبان پی بردند (۸). مجید محمودی و همکاران (۱۳۸۰) اثر عصاره بادرنجبویه را بر تشنجات صرعی ناشی از تزریق پنتیلن تترازول (ptz) در موش صحرایی مورد بررسی قرار دادند و مشاهده کردند که در گروه پیش درمان شده با عصاره گیاه تاخیر در بروز مراحل مختلف تشنج افزایش یافت و این تاخیر در بروز موج تشنجی و انقباضات میو کلونیک از نظر آماری معنی دار بود. در نتیجه دریافتند عصاره ی پرکوله گیاه بادرنجبویه به صورت پیش درمانی در تعدیل علائم تشنج ناشی از تزریق پنتیلن تترازول در موش صحرایی موثر است (۹). اردشیر ارضی و همکاران (۱۳۸۲) اثر عصاره هیدروالکلی آویشن *thymus* در پیشگیری از تشنج ناشی از کاربرد نیکوتین در موش سفید کوچک مورد بررسی قرار دادند. و نتایج حاصل از کاربرد دوزهای مختلف نشان داد که عصاره آویشن دارای اثر وابسته به دوز می باشد. هم چنین دریافتند عصاره آویشن اثر خوبی در افزایش زمان شروع تشنج و کاهش شدت و دوام تشنج از خود نشان داد ولی به دلیل ایجاد در صد بالایی از مرگ و میر مناسب تشخیص داده نشد (۱۰). محمود رضا حیدری و همکاران (۱۳۸۲) اثر ضد تشنجی عصاره متانولی گیاه سنبل الطیب *Valeriana officinalis* در موش سوری بررسی گردیده است. برای ایجاد تشنج از پیکروتوکسین استفاده شد. زمان شروع حملات تونیک افزایش یافت. میزان بروز حملات کلونیک و مرگ نیز کاهش یافت. بنابراین به نظر می رسد سنبل الطیب

دارای مواد موثره ضد تشنجی است که بر حملات عمومی تونیک، کلونیک و تونیک-کلونیک اثر زیادی دارد (۱۱). مرضیه بیات و همکاران (۱۳۸۲) اثر ضد تشنجی عصاره متانولی دانه خشخاش را بر تشنج ناشی از پیکروتوکسین در موش سوری نر مورد بررسی قرار دادند که موجب تاخیر در شروع حملات تشنجی گردید از سوی دیگر مدت زمان دوام تشنج نیز افزایش یافت ولی شدت تشنج در همه خفیف شده و باعث تاخیر در زمان مرگ موش ها شده است بنابراین عصاره دانه خشخاش باعث تاخیر در شروع تشنج، کاهش شدت تشنجات ناشی از پیکروتوکسین و همین طور تاخیر مرگ می گردد و می تواند به عنوان یک داروی ضد تشنج باشد (۱۲). محمد سیاح و همکاران (۱۳۹۰) اثر ضد تشنجی چند گیاه متداول در طب سنتی ایران در مدل های آزمایشگاهی پنتیلن تترازول و شوک الکتریکی حداکثر در موش سوری نر را آزمودند. نتایج ای آزمایش ها به این شکل بود که عصاره گردو تا حداکثر دوز 3g/kg ، عصاره جو قاسم تا حداکثر دوز غیر سمی 0.25g/kg ، و عصاره سنا تا دوز قابل تحمل 2g/kg نتوانستند تشنجات کلونیک ناشی از PTZ را مهار کنند. عصاره ناخنک فقط در دوز بسیار زیاد و سداتیو 6g/kg تشنجات کلونیک را مهار نمود. هیچکدام از عصاره ها تا حداکثر دوز به کار رفته اثری بر تشنجات تونیک ناشی از شوک الکتریکی حداکثر نداشتند. عصاره هیدروالکلی به دست آمده از برگ گردو، سرشاخه ها هوایی سنا، بنه جو قاسم و میوه ناخنک در دوزهای غیر رسمی تأثیری بر تشنجات تونیک و کلونیک ناشی از پنتیلن تترازول و شوک الکتریکی حداکثر نداشتند (۱۳). مرتضی زنده دل و همکاران (۱۳۹۰) اثر تزریق داخل بطنی مغزی عصاره برگ زیتون را بر تشنجات ناشی از PTZ در موش صحرایی نر را بررسی کردند. نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد تزریق عصاره برگ زیتون با دوزهای ۱۲۵، ۲۵۰ و ۵۰۰ میکروگرم اثری بر زمان شروع مراحل یک، دو و سه تشنج القا شده توسط PTZ ندارد ($P > 0.05$). در حالی که دوزهای ۱۲۵، ۲۵۰ و ۵۰۰ میکروگرم زمان لازم برای شروع مراحل چهار و پنج تشنج القا شده توسط PTZ را در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی دار و وابسته به دوز کاهش دادند ($P < 0.05$). به عبارت دیگر عصاره برگ زیتون زمان شروع تشنج های جنرالیزه (تونیک-کلونیک) را کاهش داد اما اثری بر زمان شروع تشنج های سطحی نداشت. همچنین گروه های دریافت کننده دوزهای ۱۲۵، ۲۵۰ و ۵۰۰ میکروگرم ثری بر امتیاز تشنجی (Seizure Score) نداشتند. براساس نتایج حاصل، عصاره برگ زیتون دارای خاصیت تشنج زایی است که این اثر به صورت وابسته به دوز و زمان می باشد (۱۴). مریم شافعی و همکاران (۱۳۸۹) اثر ضد میکروبی اسانس گیاه کاکوتی را در شرایط آزمایشگاهی بروی مخمر کلویورومایسس مارکسیانوس مورد مطالعه قرار دادند و همچنین اسانس راجهت شناسایی ترکیبات متشکله تجزیه کردند که این شناسایی توسط تزریق نمونه به دستگاه GC/MS انجام شد و سپس غلظت های مختلف اسانس را به محیط کشت YM AGar افزودند و رشد یا عدم رشد مخمر را بررسی کردند و به این نتیجه رسیدند که گیاه کاکوتی دارای اثر بازدارندگی روی مخمر کلویورومایسس مارکسیانوس می باشد و از انجایی که ترکیبات ضد میکروبی روغن ها در حقیقت فنولیکها و ترپنها هستند، احتمالاً نحوه مکانیسم اثر ضد میکروبی آنها مشابه دیگر ترکیبات فنولیکی و ترپنی می باشد (۱۵). شهلا سلطانی نژاد (۲۰۱۱) ترکیبات شیمیایی و اثر روغن کاکوتی را در شرایط آزمایشگاهی بر علیه برخی باکتری های بیماریزای انسانی مورد بررسی قرار داد. جهت شناسایی ترکیبات شیمیایی از روش GC/MS استفاده کرد و ۲۶ ترکیب مختلف را از روغن کاکوتی بدست آورد. همچنین روغن کاکوتی فعالیت خوبی علیه تمام باکتری های بیماری زا نشان داد به جز سودوموناس آبروجینوزا. به هر حال نتیجه گرفت که روغن کاکوتی داروی گیاهی مناسبی علیه برخی باکتری های بیماریزای انسانی است (۱۶). مرتضی زنده دل خیبری و همکاران (۱۳۸۸) اثر عصاره هیدروالکلی گیاه کاکوتی را بر درد احشایی به روش رایتینگ در موش سوری بررسی کردند و به تایید اثرات ضد دردی آن در مقایسه با ایندومتاسین رسیدند هر چند اظهار داشتند برای یافتن یک جایگاه مناسب برای اثر آنتی اسپاسمودیک عصاره هیدروالکلی گیاه کاکوتی نیاز به مطالعه بیشتری می باشد (۱۷). وهاب باباپور و همکارش (۱۳۸۹) اثرات ضد دردی عصاره هیدروالکلی گیاه کاکوتی را بر درد احشایی و مداخله احتمالی آن با سیستم های اپیوئیدرژیک و سروتونرژیک در موش سوری نر نژاد N-MRI بررسی کردند. اثر ضد دردی گیاه کاکوتی با استفاده از تست رایتینگ به عنوان مدل درد احشایی بررسی شد. نتایج بررسی نشان داد این عصاره و ایندومتاسین کاهش معنا داری رادر پاسخ به درد در

مقایسه با گروه کنترل ایجاد می کند و نتیجه گرفتند برخی خصوصیات ضد درد این گیاه بوسیله مکانیسم های اپیوئیدرژیک و سروتونرژیک میانجی گری میشود که استفاده های مرسوم از کاکوتی را در درمان درد تایید می کند (۱۸).

| فهرست کلی فصول | (۱) بیان مساله (۲) اهداف و فرضیات (۳) روش اجرا (۴) هزینه ها (۵) منابع |
|---|--|
| هدف از اجرا | <p>گلوکوتایون پراکسیداز (GPX) یکی از آنزیم های آنتی اکسیدان داخل سلولی است که در تبدیل پراکسیدها به پراکسید هیدروژن (H_2O_2) و خنثی سازی آن و حفاظت سلول از رادیکالهای سوپراکسید و استرس اکسیداتیو نقش مهمی ایفا می نماید. در طب سنتی ایران، از کاکوتی در درمان تشنج، بیماریهای تنفسی، اسپاسم عضلات صاف و نفخ نشان داده شده است. همچنین تاکنون پتانسیل و فعالیت آنتی اکسیدانی گونه های مختلفی از <i>Ziziphora</i> تعیین گردیده است (۱۹-۲۱). بنابراین با توجه به اینکه تاکنون در مورد آثار ضد تشنجی و آنتی اکسیدانی این عصاره مطالعه ای انجام نشده است در این مطالعه اثرات مذکور مورد مطالعه قرار می گیرد.</p> |
| فرضیات یا سوالات پژوهشی | <p>۱- عصاره هیدروالکلی برگ گیاه کاکوتی باعث افزایش سطح GPX سرمی می گردد. ۲- عصاره هیدروالکلی برگ گیاه کاکوتی باعث کاهش سطح MDA سرمی می گردد</p> |
| چه موسساتی می توانند از نتایج طرح استفاده نمایند؟ | دانشگاه های علوم پزشکی و شرکت های دارویی |
| در صورت ساخت دستگاه نظر صنعت و داوران | |
| کلید واژه های فارسی | کاکوتی، آنتی اکسیدان، گلوکوتایون پراکسیداز، تشنج |
| روش پژوهش و تکنیک های اجرایی | <p>(۱) ابتدا گیاه کاکوتی جمع آوری شده و پس از شناسایی از نظر تاکسونومیک گیاه را تمیز کرده و گیاه همراه با اندامهای هوایی و ریشه در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد در سایه به مدت دو هفته خشک شده و توسط آسیاب پودر می گردد و در شرایط بهینه و مناسب نگهداری می شود بعد توسط دستگاههای مختلف اقدام به تهیه عصاره گیاه مذکور می شود (۲) تعیین سمیت حاد (LD_{50}) عصاره آبی- الکلی: پس از تزریق داخل صفاقی عصاره به گروههای مختلف، حیوانات را ۴۸ ساعت تحت نظر قرار داده و نتیجه مرگ و میر ۴۸ ساعته مشخص و مورد بررسی قرار خواهد گرفت. ضمناً در این قسمت برای بررسی سمیت حاد عصاره از دوزهای بالا (۲۰۰، ۴۰۰، ۸۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) نیز استفاده خواهد شد (۳) مدل مطالعاتی در این آزمایش، مدل کیندلینگ شیمیایی است. پنتیلن تترازول PTZ (سیگما) در محلول نرمال سالین ۰.۹ درصد حل آماده می شود و با دوز ۸۰ میلی گرم/کیلوگرم به صورت داخل صفاقی (I.P) به حیوانات تزریق و به تدریج باعث بروز تشنج می شود. (۴) اندازه گیری فعالیت آنزیم گلوکوتایون پراکسیداز (GPX) در سرم (۵) اندازه گیری مالون دی آلدئید (MDA) در سرم</p> |
| دلایل ضرورت و توجیه انجام کار | <p>گلوکوتایون پراکسیداز (GPX) یکی از آنزیم های آنتی اکسیدان داخل سلولی است که در تبدیل پراکسیدها به پراکسید هیدروژن (H_2O_2) و خنثی سازی آن و حفاظت سلول از رادیکالهای سوپراکسید و استرس اکسیداتیو نقش مهمی ایفا می نماید. در طب سنتی ایران، از کاکوتی در درمان تشنج، بیماریهای تنفسی، اسپاسم عضلات صاف و نفخ نشان داده شده است. همچنین تاکنون پتانسیل و فعالیت آنتی اکسیدانی گونه های مختلفی از <i>Ziziphora</i> تعیین گردیده است (۱۹-۲۱). بنابراین با توجه به اینکه تاکنون در مورد آثار ضد تشنجی و آنتی اکسیدانی این عصاره مطالعه ای انجام نشده است در این مطالعه اثرات مذکور مورد مطالعه قرار می گیرد.</p> |

۱. Brundwld E, Fuci AS, Kasper DL. Harrison,s principles of Internal Medicine. ۱۵th ed. ۱. New York: McGraw Hill; ۲۰۰۱.p. ۲۳۵۴-۲۳۶۹. ۲. Crvey PM. Drugs action in the central nervous system. New York, Oxford niversity press ۱۹۹۸; p: ۲۰۱. ۳. Arzi A, Goalhdar F. New perspectives in the drug treatment of Epilepsy. J Med Res ۱۹۹۸; p: ۳۸. (Persian). ۴. Leung AY, Foster S. Encyclopedia of common natural ingredients. New York: Willey Interscience Publication; ۱۹۹۶.p. ۱۴۵-۷, ۳۶۸-۷۱, ۳۸۲-۳. ۵. Akhandzadeh S. Encylopedia of Iranian Medicinal Plants. Arjmand: Tehran; ۲۰۰۰. P. ۱۳۷ ۶. Amin GH. Traditional medicinal plants of Iran. Institute of Medicinal Plant Research; ۱۹۹۱. P. ۳۹-۴۰. ۷. Morteza S, Hamed Sh, Saeed A. Research Journal of Tehran medical university (۷th ed.). ۱۳۸۴, ۶۳: ۵۲۹ - ۵۳۶. ۸. Aboulfazl H, Nabiollah ShF. Journal of Gonabad University of Medical Science(۱۰th ed.). ۱۳۸۳, ۲. ۹. Majid M, Mahmoudreza H, Alireza Z. Research Journal of Kerman Medical University (۸th ed.). ۱۳۸۰, ۲: ۸۸ - ۹۴. ۱۰. Ardeshir A, Saleh ZA, Davoud F. Medical Research Journal of Ahvaz University. ۱۳۸۲, ۳۷: ۶۱-۷۲. ۱۱. Mahmoudreza H, Farshid R. Journal of Kerman Medical Science University(۱۱th ed.). ۱۳۸۳, ۲: ۱۰۰-۱۰۸. ۱۲. Marzieh B, Mahmoudreza H. Research Journal of Rafsanjan Medical Science University(۳rd & ۴th ed.). ۱۳۸۲, ۲. ۱۳. Mohammad S , Hanifeh F, Aqdas D, Hamid B, Mohammad K, Jamshid N. Iranian Society of Physiology and Pharmacology(۱۳۹۰ Spring ed.). ۱۵(۱): ۶۶ -۷۱. ۱۴. Morteza Z, Keyvan K, Sediqeh G. Iranian Society of Physiology and Pharmacology (۱۳۹۰ Spring ed.). ۱۵(۱): ۱۰۸ - ۱۱۵. ۱۵. وآقازاده مشگی،مهرزاد:شناسایی ترکیبات شیمیایی اسانس کاکوتی و بررسی اثر ضد میکروبی آن بر روی مخمر کلویورومایسس و آقازاده مشگی،مهرزاد:شناسایی ترکیبات شیمیایی اسانس کاکوتی و بررسی اثر ضد میکروبی آن بر روی مخمر کلویورومایسس Shahla SN. Chemical composition and in vitro antibacterial activity of ziziphora clinopodioides lam. essential oil against some pathogenic bacteria. african journal of microbiology research vol.۶(۷),pp.۱۵۰۴-۱۵۰۸,۲۳ February,۲۰۱۲. ۱۷. زنده دل خیبری ،مرتضی،قهاری،جواد،واعظی،غلامحسین وشریعتی فر،نبی:بررسی عصاره آبی -الکلی گیاه کاکوتی بر درد احشایی به روش رایتینگ در موش سورئ.فصلنامه دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی گناباد،دوره ۱۵،شماره ۲،تابستان ۱۳۸۸. ۱۸. باباپور،وهاب و زنده دل،مرتضی:بررسی اثرات ضدردی عصاره هیدروالکلی گیاه کاکوتی بر درد احشایی ومداخله احتمالی آن با سیستم های اپیوئیدرژیک و سروتونرژیک ،مجله تحقیقات دامپزشکی ،دوره ۶۵،شماره ۱، ۱۳۸۹. ۱۹. Total polyphenolic (flavonoids) content and antioxidant capacity of different *Ziziphora clinopodioides* Lam. extracts.) (Pharmacogn Mag. ۲۰۱۱ Jan;۷(۲۵):۶۵-۸. ۲۰. Essential oil composition, antibacterial and antioxidant activity of the oil and various extracts of *Ziziphora clinopodioides* subsp. *rigida* (BOISS.) RECH. f. from Iran.) (Biol Pharm Bull. ۲۰۰۵ Oct;۲۸(۱۰):۱۸۹۲-۶. ۲۱. Essential oil composition and antioxidant activity of endemic *Ziziphora taurica* subsp. *cleonioides*.) (Fitoterapia. ۲۰۰۲ Dec;۷۳(۷-۸):۷۱۶-۸. ۲۲. Satoh K. Serum lipid peroxidation in cerebrovascular disorders determined by a new

colorimetric method. Clin Chim Acta ۱۹۷۸; ۹۰: ۳۷-۴۳. ۲۳. Fernandez J, Perez-Alvarez A and Fernandez-lopez JA. Thiobarbituric acid test for monitoring lipid oxidation in meat. Food Chem. (۱۹۹۷) ۹۹: ۳۴۵-۳۵۳

فهرست منابع و مراجع علمی خارجی

۱. Brundwld E, Fuci AS, Kasper DL. Harrison,s principles of Internal Medicine. ۱۵th ed. . New York: McGraw Hill; ۲۰۰۱.p. ۲۳۵۴-۲۳۶۹. ۲. Crvey PM. Drugs action in the central nervous system. New York, Oxford niversity press ۱۹۹۸; p: ۲۰۱. ۳. Arzi A, Goalhdar F. New perspectives in the drug treatment of Epilepsy. J Med Res ۱۹۹۸; p: ۳۸. (Persian). ۴. Leung AY, Foster S. Encyclopedia of common natural ingredients. New York: Willey Interscience Publication; ۱۹۹۶.p. ۱۴۵-۷, ۳۶۸-۷۱, ۳۸۲-۳. ۵. Akhandzadeh S. Encylopedia of Iranian Medicinal Plants. Arjmand: Tehran; ۲۰۰۰. P. ۱۳۷ ۶. Amin GH. Traditional medicinal plants of Iran. Institute of Medicinal Plant Research; ۱۹۹۱. P. ۳۹-۴۰. ۷. Morteza S, Hamed Sh, Saeed A. Research Journal of Tehran medical university (۷th ed.). ۱۳۸۴, ۶۳: ۵۲۹ - ۵۳۶. ۸. Aboulfazl H, Nabiollah ShF. Journal of Gonabad University of Medical Science(۱۰th ed.). ۱۳۸۳, ۲. ۹. Majid M, Mahmoudreza H, Alireza Z. Research Journal of Kerman Medical University (۸th ed.). ۱۳۸۰, ۲:۸۸ - ۹۴. ۱۰. Ardeshir A, Saleh ZA, Davoud F. Medical Research Journal of Ahvaz University. ۱۳۸۲, ۳۷:۶۱-۷۲. ۱۱. Mahmoudreza H, Farshid R. Journal of Kerman Medical Science University(۱۱th ed.). ۱۳۸۳, ۲:۱۰۰-۱۰۸. ۱۲. Marzieh B, Mahmoudreza H. Research Journal of Rafsanjan Medical Science University(۳rd & ۴th ed.). ۱۳۸۲, ۲. ۱۳. Mohammad S , Hanifeh F, Aqdas D, Hamid B, Mohammad K, Jamshid N. Iranian Society of Physiology and Pharmacology(۱۳۹۰ Spring ed.). ۱۵(۱): ۶۶ -۷۱. ۱۴. Morteza Z, Keyvan K, Sediqeh G. Iranian Society of Physiology and Pharmacology (۱۳۹۰ Spring ed.). ۱۵(۱): ۱۰۸ - ۱۱۵. ۱۵. و آقازاده مشگی، مهرزاد: شناسایی ترکیبات شیمیایی اسانس کاکوتی و بررسی اثر ضد میکروبی آن بر روی مخمر کلویورومایسس Shahla SN. Chemical composition and in vitro antibacterial activity of ziziphora clinopodioides lam. essential oil against some pathogenic bacteria. african journal of microbiology research vol.۶(۷),pp.۱۵۰۴-۱۵۰۸,۲۳ February, ۲۰۱۲. ۱۶. زنده دل خیبری، مرتضی، قهاری، جواد، واعظی، غلامحسین و شریعتی، فرنی: بررسی عصاره آبی -الکلی گیاه کاکوتی بر درد احشایی به روش رایتینگ در موش سوری. فصلنامه دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی گناباد، دوره ۱۵، شماره ۲، تابستان ۱۳۸۸. ۱۷. باباپور، وهاب و زنده دل، مرتضی: بررسی اثرات ضد درد عصاره هیدروالکلی گیاه کاکوتی بر درد احشایی و مداخله احتمالی آن با سیستم های اپیوئیدرژیک و سروتونرژیک، مجله تحقیقات دامپزشکی، دوره ۶۵، شماره ۱، ۱۳۸۹. ۱۸. Total polyphenolic (flavonoids) content and antioxidant capacity of different Ziziphora clinopodioides Lam. extracts.) (Pharmacogn Mag. ۲۰۱۱ Jan;۷(۲۵):۶۵-۸. ۲۰. Essential oil composition, antibacterial and antioxidant activity of the oil and various extracts of Ziziphora clinopodioides subsp. rigida (BOISS.) RECH. f. from Iran.) (Biol Pharm Bull. ۲۰۰۵ Oct;۲۸(۱۰):۱۸۹۲-۶. ۲۱. Essential oil composition and antioxidant activity

of endemic *Ziziphora taurica* subsp. *cleonioides*.) (Fitoterapia. ۲۰۰۲ Dec; ۷۳(۷-۸): ۷۱۶-۸. ۲۲. Satoh K. Serum lipid peroxidation in cerebrovascular disorders determined by a new colorimetric method. Clin Chim Acta ۱۹۷۸; ۹۰: ۳۷-۴۳. ۲۳. Fernandez J, Perez-Alvarez A and Fernandez-lopez JA. Thiobarbituric acid test for monitoring lipid oxidation in meat. Food Chem. (۱۹۹۷) ۹۹: ۳۴۵-۳۵۳

خلاصه نتیجه اجرای طرح

نتیجه اجرای طرح می تواند جنبه هایی از اثرات مفید گیاهان دارویی از جمله در این تحقیق اثر برگ گیاه کاکوتی در کمک به سیستم آنتی اکسیدانی بدن را آشکار سازد.

سابقه علمی طرح و پژوهش های انجام شده با ذکر مأخذ به ویژه در ایران

مرتضی ثمنی و همکاران (۱۳۸۴) اثر لیندان بر آستانه تشنجات کلونیک ناشی از پنتیلن تترازول را در موش سوری مورد بررسی قرار دادند. نتایج زایش و افزایش آستانه تشنجات ناشی از این مطالعه نشان داد که مکانیسم اصلی تشنجات ناشی از لیندان درگیری سیستم مهاری GABA بوده و نیز کانالهای سدیمی نیز ممکن است به طور مستقیم یا غیر مستقیم در تشنج زایی لیندان نقش داشته باشند که این مساله نیاز به بررسی بیشتری دارد. همچنین نتایج حاصل نشان داد که کلونازپام برای درمان سمیت عصبی لیندان از دو داروی دیگر یعنی آیورمکتین و کاربامازپین مناسب تر است (۷). ابوالفضل حسینی و همکاران (۱۳۸۳) اثر ضد تشنجی عصاره های متانولی گیاه گل گاوزبان را در موش سوری بررسی کردند. از پیکروتوکسین بعنوان ماده تشنج زا استفاده کردند سپس میزان تاثیر عصاره در تغییر زمان شروع حملات تشنجی، دوام تشنجات و زمان مرگ ناشی از پیکروتوکسین را بررسی کردند. و متوجه اثر این گیاه در افزایش زمان شروع تشنج و کاهش میزان مرگ و میر شدند. بنابراین به اثر ضد تشنجی گیاه گل گاو زبان پی بردند (۸). مجید محمودی و همکاران (۱۳۸۰) اثر عصاره بادرنجوبه را بر تشنجات صرعی ناشی از تزریق پنتیلن تترازول (ptz) در موش صحرایی مورد بررسی قرار دادند و مشاهده کردند که در گروه پیش درمان شده با عصاره گیاه تاخیر در بروز مراحل مختلف تشنج افزایش یافت و این تاخیر در بروز موج تشنجی و انقباضات میو کلونیک از نظر آماری معنی دار بود. در نتیجه دریافتند عصاره ی پرکوله گیاه بادرنجوبه به صورت پیش درمانی در تعدیل علائم تشنج ناشی از تزریق پنتیلن تترازول در موش صحرایی موثر است (۹). اردشیر ارضی و همکاران (۱۳۸۲) اثر عصاره هیدروالکلی آویشن *thymus* در پیشگیری از تشنج ناشی از کاربرد نیکوتین در موش سفید کوچک مورد بررسی قرار دادند. و نتایج حاصل از کاربرد دوزهای مختلف نشان داد که عصاره آویشن دارای اثر وابسته به دوز می باشد. هم چنین دریافتند عصاره آویشن اثر خوبی در افزایش زمان شروع تشنج و کاهش شدت و دوام تشنج از خود نشان داد ولی به دلیل ایجاد در صد بالایی از مرگ و میر مناسب تشخیص داده نشد (۱۰). محمود رضا حیدری و همکاران (۱۳۸۲) اثر ضد تشنجی عصاره متانولی گیاه سنبل الطیب *Valeriana officinalis* در موش سوری بررسی گردیده است. برای ایجاد تشنج از پیکروتوکسین استفاده شد. زمان شروع حملات تونیک افزایش یافت. میزان بروز حملات کلونیک و مرگ نیز کاهش یافت. بنابراین به نظر می رسد سنبل الطیب دارای مواد موثره ضد تشنجی است که بر حملات عمومی تونیک، کلونیک و تونیک - کلونیک اثر زیادی دارد (۱۱). مرضیه بیات و همکاران (۱۳۸۲) اثر ضد تشنجی عصاره متانولی دانه خشخاش را بر تشنج ناشی از پیکروتوکسین در موش سوری نر مورد بررسی قرار دادند که موجب تاخیر در شروع حملات تشنجی گردید از سوی دیگر مدت زمان دوام تشنج نیز افزایش یافت ولی شدت تشنج در همه خفیف شده و باعث تاخیر در زمان مرگ موش ها شده است بنابراین عصاره دانه خشخاش باعث تاخیر در شروع تشنج، کاهش شدت تشنجات ناشی از پیکروتوکسین و همین طور تاخیر مرگ می گردد و می تواند به عنوان یک داروی ضد تشنج باشد (۱۲). محمد سیاح و همکاران (۱۳۹۰) اثر ضد تشنجی چند گیاه متداول در طب سنتی ایران در مدل های آزمایشگاهی پنتیلن تترازول و شوک الکتریکی حداکثر در موش سوری نر را آزمودند. نتایج ای آزمایش ها به این شکل بود که عصاره گردو تا حداکثر دوز ۳g/kg، عصاره جو قاسم تا حداکثر دوز غیر سمی ۰.۲۵ g/kg، و عصاره سنا تا دوز قابل تحمل ۲ g/kg نتوانستند تشنجات کلونیک ناشی از PTZ را مهار کنند. عصاره ناخنک فقط در دوز بسیار زیاد و سداتیو ۶ g/kg تشنجات کلونیک را مهار نمود. هیچ کدام از عصاره ها تا حداکثر

دوز به کار رفته اثری بر تشنجات تونیک ناشی از شوک الکتریکی حداکثر نداشتند. عصاره هیدروالکلی به دست آمده از برگ گردو، سرشاخه ها هوایی سنا، بنه جو قاسم و میوه ناخنک در دوزهای غیر رسمی تأثیری بر تشنجات تونیک و کلونیک ناشی از پنتیلن تترازول و شوک الکتریکی حداکثر ندارند (۱۳). مرتضی زنده دل و همکاران (۱۳۹۰) اثر تزریق داخل بطنی مغزی عصاره برگ زیتون را بر تشنجات ناشی از PTZ در موش صحرایی نر را بررسی کردند. نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد تزریق عصاره برگ زیتون با دوزهای ۱۲۵، ۲۵۰ و ۵۰۰ میکروگرم اثری بر زمان شروع مراحل یک، دو و سه تشنج القا شده توسط PTZ ندارد ($P > 0.05$). در حالی که دوزهای ۱۲۵، ۲۵۰ و ۵۰۰ میکروگرم زمان لازم برای شروع مراحل چهار و پنج تشنج القا شده توسط PTZ را در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی دار و وابسته به دوز کاهش دادند ($P < 0.05$). به عبارت دیگر عصاره برگ زیتون زمان شروع تشنج های جنرالیزه (تونیک-کلونیک) را کاهش داد اما اثری بر زمان شروع تشنج های سطحی نداشت. همچنین گروه های دریافت کننده دوزهای ۱۲۵، ۲۵۰ و ۵۰۰ میکروگرم ثری بر امتیاز تشنجی (Seizure Score) نداشتند. براساس نتایج حاصل، عصاره برگ زیتون دارای خاصیت تشنج زایی است که این اثر به صورت وابسته به دوز و زمان می باشد (۱۴). مریم شافعی و همکاران (۱۳۸۹) اثر ضد میکروبی اسانس گیاه کاکوتی را در شرایط آزمایشگاهی بر روی مخمر *کلوبورومایسس مارکسیانوس* مورد مطالعه قرار دادند و همچنین اسانس راجهت شناسایی ترکیبات متشکله تجزیه کردند که این شناسایی توسط تزریق نمونه به دستگاه GC/MS انجام شد و سپس غلظت های مختلف اسانس را به محیط کشت YM AGar افزودند و رشد یا عدم رشد مخمر را بررسی کردند و به این نتیجه رسیدند که گیاه کاکوتی دارای اثر بازدارندگی روی مخمر *کلوبورومایسس مارکسیانوس* می باشد و از انجایی که ترکیبات ضد میکروبی روغن ها در حقیقت فنولیکها و ترپنها هستند، احتمالاً نحوه مکانیسم اثر ضد میکروبی آنها مشابه دیگر ترکیبات فنولیکی و ترپنی می باشد (۱۵). شهلا سلطانی نژاد (۲۰۱۱) ترکیبات شیمیایی و اثر روغن کاکوتی را در شرایط آزمایشگاهی بر علیه برخی باکتری های بیماریزای انسانی مورد بررسی قرار داد. جهت شناسایی ترکیبات شیمیایی از روش GC/MS استفاده کرد و ۲۶ ترکیب مختلف را از روغن کاکوتی بدست آورد. همچنین روغن کاکوتی فعالیت خوبی علیه تمام باکتری های بیماری زا نشان داد به جز *سودوموناس آیروجینوزا*. به هر حال نتیجه گرفت که روغن کاکوتی داروی گیاهی مناسبی علیه برخی باکتری های بیماریزای انسانی است (۱۶). مرتضی زنده دل خیبری و همکاران (۱۳۸۸) اثر عصاره هیدروالکلی گیاه کاکوتی را بر درد احشایی به روش رایتینگ در موش سوری بررسی کردند و به تایید اثرات ضد دردی آن در مقایسه با ایندومتاسین رسیدند هر چند اظهار داشتند برای یافتن یک جایگاه مناسب برای اثر آنتی اسپاسمودیک عصاره هیدروالکلی گیاه کاکوتی نیاز به مطالعه بیشتری می باشد (۱۷). وهاب باباپور و همکارش (۱۳۸۹) اثرات ضد دردی عصاره هیدروالکلی گیاه کاکوتی را بر درد احشایی و مداخله احتمالی آن با سیستم های اپیوئیدرژیک و سروتونرژیک در موش سوری نر نژاد N-MRI بررسی کردند. اثر ضد دردی گیاه کاکوتی با استفاده از تست رایتینگ به عنوان مدل درد احشایی بررسی شد. نتایج بررسی نشان داد این عصاره و ایندومتاسین کاهش معنا داری رادر پاسخ به درد در مقایسه با گروه کنترل ایجاد می کند و نتیجه گرفتند برخی خصوصیات ضد درد این گیاه بوسیله مکانیسم های اپیوئیدرژیک و سروتونرژیک میانجی گری میشود که استفاده های مرسوم از کاکوتی را در درمان درد تایید می کند (۱۸).

خلاصه طرح طبق اهداف پیش بینی شده

صرع شامل گروهی از اختلالات عصبی است که با حملات تشنج و یا به صورت اختلال حسی، شناختی و عاطفی تظاهر می نمایند (۱، ۳). نکته اصلی در درمان صرع، لزوم درمان طولانی مدت، مداوم و توأم چند دارو با هم است که زمینه بروز عوارض جانبی متعدد داروها را بیشتر فراهم می کند (۴، ۲). اینجاست که توجه به طب سنتی و داروهای گیاهی با هدف دستیابی به داروهای کم خطر و با حداقل عوارض جانبی آشکارتر می شود. کاکوتی (*Ziziphora tenuior* L.)، گیاهی از خانواده نعناعیان یا *Lamiaceae* یکی از شناخته شدهترین گیاهان در دنیا می باشد. کاکوتی بومی کشورهای منطقه مدیترانه است و گاهی هم به حالت وحشی یافت می شود. این گیاه در دامنه های خشک بین تخته سنگهای نواحی مختلف مدیترانه و برخی نواحی آسیا می روید. فعالیت عصبی ناشی از تشنج طولانی مدت ممکن است منتج به تغییرات عصبی و در نهایت منجر به مرگ نوروں گردد. استرس اکسیداتیو و تولید رادیکال های آزاد از مهم ترین مکانیسم هایی هستند که به وسیله آن اختلالات عصبی مانند صرع رخ می دهد. نیتریک اکسید

(NO) به عنوان یک انتقال دهنده عصبی در مغز شناخته شده است و نشان داده شده است که به عنوان یک تعدیل کننده صرع دارای نقشی متضاد می باشد که از یک سو به عنوان یک مهر کننده و از سویی دیگر به عنوان یک پروموتور در موارد مختلف و متفاوت عمل می کند. گلوتاتیون پراکسیداز (GPX) به عنوان یکی از آنزیمهای آنتی اکسیدانی درون سلولی و مالون دی آلدئید (MDA) محصول نهایی پراکسیداسیون لیپیدها است و سطح آن می تواند به عنوان شاخصی از پراکسیداسیون لیپیدی در نظر گرفته شود. افزایش میزان MDA به عنوان شاخصی از پراکسیداسیون لیپیدی در موش های PTZ می تواند مبین این موضوع باشد که اسیدهای چرب آزاد و رادیکال های آزاد از متابولیسم فسفولیپیدهای غشایی حاصل می گردند. گلوتاتیون پراکسیداز (GPX) یکی از آنزیم های آنتی اکسیدان داخل سلولی است که در تبدیل پراکسیدها به پراکسید هیدروژن (H_2O_2) و خنثی سازی آن و حفاظت سلول از رادیکالهای سوپراکسید و استرس اکسیداتیو نقش مهمی ایفا می نماید. در طب سنتی ایران، از کاکوتی در درمان تشنج، بیماریهای تنفسی، اسپاسم عضلات صاف و نفخ نشان داده شده است. همچنین تاکنون پتانسیل و فعالیت آنتی اکسیدانی گونه های مختلفی از *Ziziphora* تعیین گردیده است. در این مطالعه از موش سوری نر با محدوده وزنی ۲۵ – ۳۰ گرم که از موسسه رازی حصارک کرج خریداری شده بودند، استفاده می گردد. مدل مطالعاتی در این آزمایش، مدل کیندلینگ شیمیایی است. پنتیلن تترازول PTZ (سیگما) در محلول نرمال سالین ۰.۹ درصد حل آماده می شود و با دوز ۸۰ میلی گرم/کیلوگرم به صورت داخل صفاقی (I.P) به حیوانات تزریق و به تدریج باعث بروز تشنج می شود. اندازه گیری فعالیت آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز (GPX) در سرم به کمک کیت های آزمایشگاهی که از شرکت های معتبر مواد شیمیایی و آزمایشگاهی در داخل کشور تهیه خواهد شد انجام خواهد شد. جهت اندازه گیری میزان غلظت مالون دی آلدئید نیز از روش Satoh و یا Fernandez استفاده خواهد شد

| What Requirements Are Met | |
|------------------------------------|---|
| ملاحظات گروه | |
| ملاحظات ناظر | |
| Home Address | |
| Work Place | |
| جامعه مورد مطالعه و روش نمونه گیری | بر اساس تجربیات قبلی و مقالات چاپ شده در این زمینه تعداد ۸ سر در هر گروه خواهد بود. |

صرع شامل گروهی از اختلالات عصبی است که با حملات تشنج و یا به صورت اختلال حسی، شناختی و عاطفی تظاهر می نمایند (۱، ۳). نکته اصلی در درمان صرع، لزوم درمان طولانی مدت، مداوم و توأم چند دارو با هم است که زمینه بروز عوارض جانبی متعدد داروها را بیشتر فراهم می کند (۴، ۲). اینجاست که توجه به طب سنتی و داروهای گیاهی با هدف دستیابی به داروهای کم خطر و با حداقل عوارض جانبی آشکارتر می شود. کاکوتی (*Ziziphora tenuior* L)، گیاهی از خانواده نعنائیان یا *Lamiaceae* یکی از شناخته شدهترین گیاهان در دنیا می باشد. کاکوتی بومی کشورهای منطقه مدیترانه است و گاهی هم به حالت وحشی یافت می شود. این گیاه در دامنه های خشک بین تخته سنگهای نواحی مختلف مدیترانه و برخی نواحی آسیا می روید. کاکوتی به صورت سنتی در درمان تشنج، بیماریهای تنفسی، اسپاسم عضلات صاف و نفخ مفید هستند (۵). امروزه با توجه به اثرات جانبی منفی داروهای سنتتیک رویکرد مثبت نسبت به گیاهان دارویی شکل گرفته است. با توجه به اینکه در طب سنتی برای گیاه کاکوتی خواص آرامبخشی، آنتی اسپاسمودیک و ضد تشنجی ذکر شده است (۵و۶). به همین دلیل هدف از این تحقیق بررسی اثرات ضد تشنجی عصاره هیدروالکلی برگ گیاه کاکوتی با استفاده از مدل شیمیایی رایج تزریق پنتیلن تترازول در موش سوری نر می باشد. مرتضی ثمینی و همکاران (۱۳۸۴) اثر لیندان بر آستانه تشنجات کلونیک ناشی از پنتیلن تترازول را در موش سوری مورد بررسی قرار دادند.

بیان مسأله و بررسی متون

نتایج زایش و افزایش آستانه تشنجات ناشی از این مطالعه نشان داد که مکانیسم اصلی تشنجات ناشی از لیندان درگیری سیستم مهارى *GABA* بوده و نیز کانالهای سدیمی نیز ممکن است به طور مستقیم یا غیر مستقیم در تشنج زایی لیندان نقش داشته باشند که این مساله نیاز به بررسی بیشتری دارد. همچنین نتایج حاصل نشان داد که کلونازپام برای درمان سمیت عصبی لیندان از دو داروی دیگر یعنی آیورمکتین و کاربامازپین مناسب تر است (۷). ابوالفضل حسینی و همکاران (۱۳۸۳) اثر ضد تشنجی عصاره های متانولی گیاه گل گاویان را در موش سوری بررسی کردند. از پیکروتوکسین بعنوان ماده تشنج زا استفاده کردند سپس میزان تاثیر عصاره در تغییر زمان شروع حملات تشنجی، دوام تشنجات و زمان مرگ ناشی از پیکروتوکسین را بررسی کردند. و متوجه اثر این گیاه در افزایش زمان شروع تشنج و کاهش میزان مرگ و میر شدند. بنابراین به اثر ضد تشنجی گیاه گل گاویان پی بردند (۸). مجید محمودی و همکاران (۱۳۸۰) اثر عصاره بادرنبویه را بر تشنجات صرعی ناشی از تزریق پنتیلن تترازول (*ptz*) در موش صحرایی مورد بررسی قرار دادند و مشاهده کردند که در گروه پیش درمان شده با عصاره گیاه تاخیر در بروز مراحل مختلف تشنج افزایش یافت و این تاخیر در بروز موج تشنجی و انقباضات میو کلونیک از نظر آماری معنی دار بود. در نتیجه دریافتند عصاره ی پرکوله گیاه بادرنبویه به صورت پیش درمانی در تعدیل علائم تشنج ناشی از تزریق پنتیلن تترازول در موش صحرایی موثر است (۹). اردشیر ارضی و همکاران (۱۳۸۲) اثر عصاره هیدروالکلی آویشن *thymus* در پیشگیری از تشنج ناشی از کاربرد نیکوتین در موش سفید کوچک مورد بررسی قرار دادند. و نتایج حاصل از کاربرد دوزهای مختلف نشان داد که عصاره آویشن دارای اثر وابسته به دوز می باشد. هم چنین دریافتند عصاره آویشن اثر خوبی در افزایش زمان شروع تشنج و کاهش شدت و دوام تشنج از خود نشان داد ولی به دلیل ایجاد در صد بالایی از مرگ و میر مناسب تشخیص داده نشد (۱۰). محمود رضا حیدری و همکاران (۱۳۸۲) اثر ضد تشنجی عصاره متانولی گیاه سنبل الطیب *Valeriana officinalis* در موش سوری بررسی گردیده است. برای ایجاد تشنج از پیکروتوکسین استفاده شد. زمان شروع حملات تونیک افزایش یافت. میزان بروز حملات کلونیک و مرگ نیز کاهش یافت. بنابراین به نظر می رسد سنبل الطیب دارای مواد موثره ضد تشنجی است که بر حملات عمومی تونیک، کلونیک و تونیک - کلونیک اثر زیادی دارد (۱۱). مرضیه بیات و همکاران (۱۳۸۲) اثر ضد تشنجی عصاره متانولی دانه خشخاش را بر تشنج ناشی از پیکروتوکسین در موش سوری نر مورد بررسی قرار دادند که موجب تاخیر در شروع حملات تشنجی گردید از سوی دیگر مدت زمان دوام تشنج نیز افزایش یافت ولی شدت تشنج در همه خفیف شده و باعث تاخیر در زمان مرگ موش ها شده است بنابراین عصاره دانه خشخاش باعث تاخیر در شروع تشنج، کاهش شدت تشنجات ناشی از پیکروتوکسین و همین طور تاخیر مرگ می گردد و می تواند به عنوان یک داروی ضد تشنج باشد (۱۲). محمد سیاح و همکاران (۱۳۹۰) اثر ضد تشنجی چند گیاه متداول در طب سنتی ایران در مدل های آزمایشگاهی پنتیلن تترازول و شوک الکتریکی حداکثر در موش سوری نر را آزمودند. نتایج ای آزمایش ها به این شکل بود که عصاره گردو تا حداکثر دوز ۳g/kg، عصاره جو قاسم تا حداکثر دوز غیر سمی ۰.۲۵ g/kg، و عصاره سنا تا دوز قابل تحمل ۲ g/kg نتوانستند تشنجات کلونیک ناشی از PTZ را مهار کنند. عصاره ناخنک فقط در دوز بسیار زیاد و سداتیو ۶ g/kg تشنجات کلونیک را مهار نمود. هیچ کدام از عصاره ها تا حداکثر دوز به کار رفته اثری بر تشنجات تونیک ناشی از شوک الکتریکی حداکثر نداشتند. عصاره هیدروالکلی به دست آمده از برگ گردو، سرشاخه ها هوایی سنا، بنه جو قاسم و میوه ناخنک در دوزهای غیر رسمی تأثیری بر تشنجات تونیک و کلونیک ناشی از پنتیلن تترازول و شوک الکتریکی حداکثر نداشتند (۱۳). مرتضی زنده دل و همکاران (۱۳۹۰) اثر تزریق داخل بطنی مغزی عصاره برگ زیتون را بر تشنجات ناشی از PTZ در موش صحرایی نر را بررسی کردند. نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد تزریق عصاره برگ زیتون با دوزهای ۱۲۵، ۲۵۰ و ۵۰۰ میکروگرم اثری بر زمان شروع مراحل یک، دو و سه تشنج القا شده توسط PTZ ندارد ($P > 0.05$). در حالی که دوزهای ۱۲۵، ۲۵۰ و ۵۰۰ میکروگرم زمان لازم برای شروع مراحل چهار و پنج تشنج القا شده توسط PTZ را در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی دار و وابسته به دوز کاهش دادند ($P < 0.05$). به عبارت دیگر عصاره برگ زیتون زمان شروع تشنج های جنرالیزه (تونیک - کلونیک) را کاهش داد اما اثری بر زمان شروع تشنج های سطحی نداشت. همچنین گروه های دریافت کننده دوزهای ۱۲۵، ۲۵۰ و ۵۰۰ میکروگرم ثری بر امتیاز تشنجی (*Seizure Score*) نداشتند. بر اساس نتایج حاصل، عصاره برگ

زیتون دارای خاصیت تشنج زایی است که این اثر به صورت وابسته به دوز و زمان می باشد (۱۴). مریم شافعی و همکاران (۱۳۸۹) اثر ضد میکروبی اسانس گیاه کاکوتی را در شرایط آزمایشگاهی بر روی مخمر *کلویورومایسس مارکسیانوس* مورد مطالعه قرار دادند و همچنین اسانس راجهت شناسایی ترکیبات متشکله تجزیه کردند که این شناسایی توسط تزریق نمونه به دستگاه GC/MS انجام شد و سپس غلظت های مختلف اسانس را به محیط کشت YM AGar افزودند و رشد یا عدم رشد مخمر را بررسی کردند و به این نتیجه رسیدند که گیاه کاکوتی دارای اثر بازدارندگی روی مخمر *کلویورومایسس مارکسیانوس* می باشد و از انجایی که ترکیبات ضد میکروبی روغن ها در حقیقت فنولیکها و ترپنها هستند، احتمالاً نحوه مکانیسم اثر ضد میکروبی آنها مشابه دیگر ترکیبات فنولیکی و ترپنی می باشد (۱۵). شهلا سلطانی نژاد (۲۰۱۱) ترکیبات شیمیایی و اثر روغن کاکوتی را در شرایط آزمایشگاهی بر علیه برخی باکتری های بیماریزای انسانی مورد بررسی قرار داد. جهت شناسایی ترکیبات شیمیایی از روش GC/MS استفاده کرد و ۲۶ ترکیب مختلف را از روغن کاکوتی بدست آورد. همچنین روغن کاکوتی فعالیت خوبی علیه تمام باکتری های بیماری زا نشان داد به جز *سودوموناس آیروجینوزا*. به هر حال نتیجه گرفت که روغن کاکوتی داروی گیاهی مناسبی علیه برخی باکتری های بیماریزای انسانی است (۱۶). مرتضی زنده دل خیبری و همکاران (۱۳۸۸) اثر عصاره هیدروالکلی گیاه کاکوتی را بر درد احشایی به روش رایتینگ در موش سوری بررسی کردند و به تایید اثرات ضد دردی آن در مقایسه با ایندومتاسین رسیدند هر چند اظهار داشتند برای یافتن یک جایگاه مناسب برای اثر آنتی اسپاسمودیک عصاره هیدروالکلی گیاه کاکوتی نیاز به مطالعه بیشتری می باشد (۱۷). وهاب باباپور و همکارش (۱۳۸۹) اثرات ضد دردی عصاره هیدروالکلی گیاه کاکوتی را بر درد احشایی و مداخله احتمالی آن با سیستم های اپیوئیدرژیک و سروتونرژیک در موش سوری نر نژاد N-MRI بررسی کردند. اثر ضد دردی گیاه کاکوتی با استفاده از تست رایتینگ به عنوان مدل درد احشایی بررسی شد. نتایج بررسی نشان داد این عصاره و ایندومتاسین کاهش معنا داری رادر پاسخ به درد در مقایسه با گروه کنترل ایجاد می کند و نتیجه گرفتند برخی خصوصیات ضد درد این گیاه بوسیله مکانیسم های اپیوئیدرژیک و سروتونرژیک میانجی گری میشود که استفاده های مرسوم از کاکوتی را در درمان درد تایید می کند (۱۸). فعالیت عصبی ناشی از تشنج طولانی مدت ممکن است منتج به تغییرات عصبی و در نهایت منجر به مرگ نورون گردد. استرس اکسیداتیو و تولید رادیکال های آزاد از مهم ترین مکانیسم هایی هستند که به وسیله آن اختلالات عصبی مانند صرع رخ می دهد. نیتریک اکسید (NO) به عنوان یک انتقال دهنده عصبی در مغز شناخته شده است و نشان داده شده است که به عنوان یک تعدیل کننده صرع دارای نقشی متضاد می باشد که از یک سو به عنوان یک مهر کننده و از سویی دیگر به عنوان یک پروموتور در موارد مختلف و متفاوت عمل می کند. گلوکاتایون پراکسیداز (GPX) به عنوان یکی از آنزیمهای آنتی اکسیدانی درون سلولی و مالون دی آلدئید (MDA) محصول نهایی پراکسیداسیون لیپیدها است و سطح آن می تواند به عنوان شاخصی از پراکسیداسیون لیپیدی در نظر گرفته شود. افزایش میزان MDA به عنوان شاخصی از پراکسیداسیون لیپیدی در موش های PTZ می تواند مبین این موضوع باشد که اسیدهای چرب آزاد و رادیکال های آزاد از متابولیسم فسفولیپیدهای غشایی حاصل می گردند. گلوکاتایون پراکسیداز (GPX) یکی از آنزیم های آنتی اکسیدان داخل سلولی است که در تبدیل پراکسیدها به پراکسید هیدروژن (H_2O_2) و خنثی سازی آن و حفاظت سلول از رادیکالهای سوپراکسید و استرس اکسیداتیو نقش مهمی ایفا می نماید. در طب سنتی ایران، از کاکوتی در درمان تشنج، بیماریهای تنفسی، اسپاسم عضلات صاف و نفخ نشان داده شده است. همچنین تاکنون پتانسیل و فعالیت آنتی اکسیدانی گونه های مختلفی از *Ziziphora* تعیین گردیده است (۱۹-۲۱). بنابراین با توجه به اینکه تاکنون در مورد آثار ضد تشنجی و آنتی اکسیدانی این عصاره مطالعه ای انجام نشده است در این مطالعه اثرات مذکور مورد مطالعه قرار می گیرد.



1. Brundwld E, Fuci AS, Kasper DL. Harrison,s principles of Internal Medicine. 15th ed. New York: .1 McGraw Hill; 2001.p. 2354-2369
2. Crvey PM. Drugs action in the central nervous system. New York, Oxford niversity press 1998; p: 201
3. Arzi A, Goalhdar F. New perspectives in the drug treatment of Epilepsy. J Med Res 1998; p: 38.
4. Leung AY, Foster S. Encyclopedia of common natural ingredients. New York: Willey Interscience .4 Publication; 1996.p. 145-7, 368-71, 382-3
5. Akhandzadeh S. Encylopedia of Iranian Medicinal Plants. Arjmand: Tehran; 2000. P. 137
6. Amin GH. Traditional medicinal plants of Iran. Institute of Medicinal Plant Research; 1991. P. 39-40
7. Morteza S, Hamed Sh, Saeed A. Research Journal of Tehran medical university (7th ed.). 1384, 63: 529 – 536
8. Aboulfazl H, Nabiollah ShF. Journal of Gonabad University of Medical Science(10th ed.). 1383, 2
9. Majid M, Mahmoudreza H, Alireza Z. Research Journal of Kerman Medical University (8th ed.). 1380, 2:88 – 94
10. Ardeshir A, Saleh ZA, Davoud F. Medical Research Journal of Ahvaz University. 1382, 37:61-72
11. Mahmoudreza H, Farshid R. Journal of Kerman Medical Science University(11th ed.). 1383, 2:100-108
12. Marzieh B, Mahmoudreza H. Research Journal of Rafsanjan Medical Science University(3rd & 4th ed.). 1382, 2
13. Mohammad S , Hanifeh F, Aqdas D, Hamid B, Mohammad K, Jamshid N. Iranian Society of Physiology and Pharmacology(1390 Spring ed.). 15(1): 66 -71
14. Morteza Z, Keyvan K, Sediqeh G. Iranian Society of Physiology and Pharmacology (1390 Spring ed.). 15(1): 108 – 115
15. شافعی، مریم، شریفیان، اندیشه و آقازاده مشگی، مهرزاد: شناسایی ترکیبات شیمیایی اسانس کاکوتی و بررسی اثر ضد میکروبی آن بر روی مخمر کلویورومایسس مارکسیانوس. مجله علوم غذایی و تغذیه، شماره 1، زمستان 1390.
16. Shahla SN. Chemical composition and in vitro antibacterial activity of ziziphora clinopodioides lam. essential oil against some pathogenic bacteria. african journal of microbiology research vol.6(7),pp.1504-1508,23 February,2012
17. زنده دل خیبری ،مرتضی، قهاری، جواد، واعظی، غلامحسین و شریعتی فر، نبی: بررسی عصاره آبی –الکلی گیاه کاکوتی بر درد احشایی به روش راییتینگ در موش سوری. فصلنامه دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی گناباد، دوره 15، شماره 2، تابستان 1388.
18. باباپور، وهاب و زنده دل، مرتضی: بررسی اثرات ضددردی عصاره هیدروالکلی گیاه کاکوتی بر درد احشایی و مداخله احتمالی آن با سیستم های اپیوئیدرژیک و سروتونرژیک ، مجله تحقیقات دامپزشکی ، دوره 65، شماره 1، 1389
19. Total polyphenolic (flavonoids) content and antioxidant capacity of different *Ziziphora clinopodioides* Lam. extracts.) (Pharmacogn Mag. 2011 Jan;7(25):65-8
20. Essential oil composition, antibacterial and antioxidant activity of the oil and various extracts of *Ziziphora*

- .clinopodioides subsp. rigida (BOISS.) RECH. f. from Iran.) (Biol Pharm Bull. 2005 Oct;28(10):1892-6
Essential oil composition and antioxidant activity of endemic *Ziziphora taurica* subsp. cleonioides.) .21
(Fitoterapia. 2002 Dec;73(7-8):716-8
Sato K. Serum lipid peroxidation in cerebrovascular disorders determined by a new colorimetric method. .22
.Clin Chim Acta 1978; 90: 37–43
Fernandez J, Perez-Alvarez A and Fernandez-lopez JA. Thiobarbituric acid test for monitoring lipid .23
.oxidation in meat. Food Chem. (1997) 99: 345-353
-